

第55回 広島大学大学院医歯薬保健学研究科発表会（医学）

（平成 26 年 8 月 7 日）

1. Relationship between serum cholesterol efflux capacity and glucose intolerance in Japanese-Americans

（日系米人における血清のコレステロール引き抜き能と耐糖能異常との関連）

久保田益亘

展開医科学専攻（分子内科学）

【背景・目的】抗動脈硬化機序であるコレステロール逆転送系（RCT）において重要な役割を持つマクロファージから血清へのコレステロール引き抜き能（C-Efflux）が新規に診断された耐糖能異常で低下しているかを検証する。

【対象】75g 経口ブドウ糖負荷試験を施行したロサンゼルス在住日系米人 439 名（男性 186 名、女性 253 名、年齢 59.2 ± 14.7 歳）。

【方法】対象者を正常耐糖能群と耐糖能異常群へ分類し、C-Efflux を比較した。続いて、C-Efflux の関連因子を検討した。

【結果】C-Efflux は正常耐糖能群で $33.2 \pm 6.1\%$ 、耐糖能異常群で $31.4 \pm 6.2\%$ であり、耐糖能異常群において有意に低値であった。さらに、重回帰分析の結果、耐糖能異常は C-Efflux の独立した負の説明因子であった。

【結論】耐糖能異常群では C-Efflux が低下し、RCT の機能障害が起きていることが示唆された。

2. A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock（哺乳類概日リズムにおける新規時計遺伝子 CHRONO の機能解析）

郷力 昭宏

統合健康科学部門（腎泌尿器科学）

我々は ChIP-seq 法などから、コアな時計転写因子 BMAL1 の標的遺伝子を網羅的に同定した。その中で、新規の遺伝子として *Gm129* を同定し、これを *Chrono*（ChIP-derived repressor of network oscillator）と名付けた。レポーター解析から、*Chrono* は BMAL1/

CLOCK により増強される転写活性を抑制し、概日リズムシステムの新規因子を担う可能性が示唆された。また、全身性および視交叉上核特異的 *Chrono* KO マウスでは行動周期の延長がみられ、*Chrono* の行動リズムにおける重要性が示唆された。さらに *Chrono* KO マウスはストレス環境下でのコルチコステロン値が高く、ストレス応答にも関与していると考えられた。

これらの結果より、*Chrono* は新規時計遺伝子であり、また生体内ストレス応答においても重要な抑制因子であると考えられる。

3. Multiple factors predict the risk of spinal cord injury after the frozen elephant trunk technique for extended thoracic aortic disease

（広範囲胸部大動脈疾患に対する Frozen elephant trunk 法における術後脊髄障害発症の危険因子についての検討）

片山桂次郎

応用生命科学部門（外科学）

【緒言】Frozen elephant trunk（FET）法による術後脊髄障害（SCI：spinal cord injury）発生率は血管内大動脈治療に比べ頻度が高い。今回われわれは広範囲胸部大動脈疾患に対する FET 法に伴う術後 SCI 発生の危険因子について検討した。

【対象と方法】1997 年 9 月から 2011 年 12 月まで広範囲胸部大動脈疾患に対し FET 法を施行した 224 例（平均年齢を 72.1 ± 10.9 歳）を対象とした。病因は急性 A 型解離 103 例、急性 B 型解離 30 例、慢性 B 型解離 11 例、真性胸部大動脈瘤 80 例であった。

【結果】術後脊髄障害は 8 例（3.5%）であり、完全麻痺 3 例、不全麻痺 5 例であった。術後 SCI 発生の危険因子は単変量解析では真性瘤（ $P = 0.001$ ）、糖尿病（ $P = 0.001$ ）、大動脈手術歴（ $P = 0.003$ ）、Th9 level 以下への landing（ $P = 0.001$ ）、70mmHg 以下の術後低血圧（ $P = 0.008$ ）であった。また、多変量解析では Th9 level 以下への landing（ $P = 0.003$ ；odds ratio [OR], 15.167；95% confidence interval [95% CI], 2.568–89.578）、70mmHg 以下の術後低血圧（ $P = 0.008$ ；OR, 11.470；95% CI, 1.920–68.546）、糖尿

病 ($P = 0.009$; OR, 9.621; 95 % CI, 1.779–52.032)であった。

【結語】術後 SCI 発生を予防するには Th9 以下への挿入を避けることと、術後の血圧維持が重要であると考えられた。

4. Combining molecular targeted drugs to inhibit both cancer cells and activated stromal cells in gastric cancer

(分子標的薬の併用による胃癌・間質相互作用の抑制)

斧山美恵子

創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

胃癌同所移植モデルにおいて、platelet-derived growth factor receptor (PDGF-R) 阻害剤 (ニロチニブ) と mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤 (エベロリムス) の併用による腫瘍間質への効果について検討した。

ニロチニブ単独では腫瘍の増殖を抑制しなかったが、間質反応やリンパ管面積やペリサイトを減少させた。対称的に、エベロリムス治療群では腫瘍の増殖を抑制し微小血管面積・数を減少させたが、間質反応は抑制しなかった。ニロチニブとエベロリムスの併用群では腫瘍の増殖と間質反応いずれも抑制された。腫瘍組織構成細胞を広く同時に抑制する目的で分子標的薬を併用することは、間質の豊富な胃癌に対する効果的な治療法となりうることが示された。

5. Restoration of fibroblast growth factor receptor 2IIIb enhances the chemosensitivity of human prostate cancer cells

(前立腺癌細胞における FGFR2IIIb の発現回復は化学療法感受性を増強する)

正路 晃一

創生医科学専攻 (腎泌尿器科学)

【目的】前立腺癌細胞に対する化学療法と FGFR2IIIb 導入の併用効果を追求する。

【方法】前立腺癌細胞株 PC-3 に FGFR2IIIb を導入し作成した安定発現株 PC-3R2IIIb と空ベクターを導入した PC-3neo に、フルオロウラシル、ゾレドロン酸、シスプラチン、ドセタキセルを添加し、増殖抑制効果を MTT アッセイで、アポトーシス関連蛋白、上皮間

葉系マーカーおよび化学療法感受性関連蛋白の発現をウェスタンブロット法で検討した。

【結果】PC-3R2IIIb では PC-3neo に比較して細胞増殖は抑制され、いずれの化学療法剤も感受性は増強し、ドセタキセルで著明であった。N-カドヘリン、ビメンチンの発現は減弱し、またサバイビン、XIAP の発現の減弱と p21 の発現の増強を認めた。

【結論】FGFR2IIIb の発現回復は、上皮間葉移行の抑制、アポトーシス増強を介して化学療法感受性を増強することが示唆された。

6. The endoplasmic reticulum stress transducer OASIS is involved in the terminal differentiation of goblet cells in the large intestine

(大腸杯細胞の最終分化における小胞体ストレスセンサー OASIS の役割)

浅田 梨絵

創生医科学専攻 (分子細胞情報学)

小胞体ストレスセンサー OASIS は骨芽細胞やアストロサイトの分化に必須であるが、その他の組織における役割は不明であった。本研究は、生体内の OASIS の役割をより詳細に解明することを目的として行った。全身の組織における OASIS の発現を調べると、大腸粘膜上皮の未成熟な杯細胞において強く発現していた。OASIS 欠損マウスの大腸粘膜上皮の組織学的解析及び、各種分化ステージマーカーの発現量解析から、OASIS 欠損マウスでは杯細胞前駆細胞から成熟杯細胞への最終分化過程に異常を示すことが明らかとなった。培養細胞を用いて杯細胞の最終分化過程と OASIS の関連性を詳細に調べると、分化過程において OASIS の活性化及び小胞体ストレスマーカーの軽度の発現上昇を認めた。以上より、OASIS は大腸杯細胞の分化過程で発生する軽微な小胞体ストレスに応答して活性化し、成熟杯細胞への最終分化を進めることが明らかとなった。

7. High prevalences of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province, Vietnam

(ベトナムにおける HBV・HCV 感染に関する血清疫学的研究：特に HBV 水平感染に関する考察)

Do Huy Son

展開医科学専攻 (疫学・疾病制御学)

【Aim】 For planning preventive strategy, we investigated prevalences of HBV and HCV infections among adults in Binh Thuan province of Vietnam, where mortality of liver cancer is very high.

【Methods】 HBV and HCV infections were determined by a sero-epidemiological study. Sample size was calculated based on assumed HBsAg rate. Participants were selected by multistage cluster random sampling. Subsequently, confirmation survey for detecting incident HBV and HCV infection and family-tree survey for examining HBV transmission were performed.

【Results】 Among 509 participants, prevalences of HBsAg, HBsAb and HBeAb were 15.3%, 60.3% and 71.7%, while prevalences of anti-HCV and HCV RNA were 3.3% and 1.8%, respectively. One acutely HBV infected case identified in confirmation survey suggested ongoing horizontal transmission. There was few evidence of maternal transmission, supporting assumption of more frequent horizontal transmission.

【Conclusion】 Prevalences of HBV and HCV infections are high in Binh Thuan, Vietnam. HBV horizontal transmission might be more frequent. Enhancing universal HB vaccination for infants is effective for controlling liver cancer.

8. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma
(小肝癌に対する肝動脈化学塞栓術併用定位放射線治療)

本田 洋士
創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

肝切除術、ラジオ波焼灼術等の標準的治療が困難な小肝癌に対する TACE 併用 SBRT の有効性、安全性を評価した。また TACE 単独群と TACE 併用 SBRT 群で、その治療成績を比較検討した。TACE 施行 1 ヶ月後に局所根治を目的として SBRT を施行した。肝外病変を伴わない 3cm 以下、3 個以内の多血性病変 28 症例を検討したところ、局所制御率は 1-3 年：96.3%であった。3cm 以下、単発の多血性病変に対して TACE 併用 SBRT を施行した 30 症例と TACE 単独療法を施行せざるを得なかった 38 症例について比

較検討したところ、前者では局所制御率 1-2 年：95.2%，後者では 1 年：23.8%，2 年：15.9%と、SBRT を施行した症例で有意に良好な局所制御が得られた。標準治療が困難な多血性小肝癌に対する TACE 併用 SBRT の局所制御能、安全性は優れており、有効な治療 option である。

9. Ultradeep sequencing study of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients treated with daclatasvir, peginterferon, and ribavirin
(ダクラタスビル併用ペグインターフェロン、リバビリン療法を施行されたジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎患者に対する次世代シーケンサを用いた解析)

村上 英介
創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

Direct acting antivirals (DAAs) は、C 型肝炎ウイルス (HCV) に対する強力な抗ウイルス効果を示す一方で、薬剤耐性 HCV の出現が問題となる。本研究では、新規 DAAs ダクラタスビル (DCV) を用いたペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行った C 型慢性肝炎患 8 例の治療成績と薬剤耐性について解析した。同治療による HCV 排除率は 75%であったが、2 例で治療非奏功であった。治療前の患者血清を用いた次世代シーケンサ解析では、0.1-0.5%の DCV 耐性 Y93 変異を 4 例に認めたが、いずれの症例も HCV 排除が達成された。一方、治療非奏功であった 2 例では、DCV 耐性変異である L31 と Y93 変異が治療早期より出現し、治療中から治療終了後にかけてその割合が増加した。治療中の薬剤耐性 HCV の出現が、治療非奏功の原因と考えられ、その対策を構築することが今後の課題と考えられた。

10. The association of lifestyle-related diseases and histological severity of NAFLD

(NAFLD の組織像と生活習慣病の関連性について)

1) Efficacy of rosuvastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia:
An open-label, pilot study
(NASH における HMG-CoA 還元酵素阻害剤の有効性について)

2) Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients

(NAFLDの繊維化進展には2型糖尿病が関与する - 日本人におけるラージコホート研究)

中原 隆志

創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の治療において、心血管イベントの防止や肝線維化進展予防が重要である。

そこで脂質異常症合併 NASH 治療における rosvastatin の有効性について検討した 1)。脂質異常症を伴う NASH 19 例を対象に rosvastatin 2.5 mg / 日の投与を行った結果、脂質プロファイルの改善、トランスアミナーゼの改善、組織学的改善を認めた。脂質異常症合併 NASH に対する rosvastatin は動脈硬化性疾患予防のみならず肝線維化抑制にも有用と考えられた。

また、NAFLD は生活習慣病との関連が強いが、その頻度や線維化進展との関連性は不明な点が多い。そこで、組織学的に診断された NAFLD 1365 例を対象とし、生活習慣病の合併頻度と組織学的所見を比較検討した 2)。糖尿病は線維化進展に伴い合併率が上昇し、多変量解析でも独立した因子として抽出された ($p < 0.0001$, OR = 2.387)。

NAFLD 進展抑制には、生活習慣病全体の管理・治療を行うことが重要と考えられるが、糖代謝管理が特に線維化進展抑制に重要である可能性が示唆された。

11. Timing of radiological improvement after steroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis (自己免疫性膵炎におけるステロイド投与後の画像改善の時期についての検討)

行武 正伸

創生医科学専攻 (消化器・代謝内科学)

【目的】自己免疫性膵炎 (AIP) に対するステロイド治療の最適な画像評価時期について後ろ向きに検討をおこなった。

【方法】AIP 31 例を対象とし、膵腫大・膵管像・胆管像・Apparent diffusion coefficient (ADC) 値について治療前後で比較した。膵腫大は CT・MRI で評価し、3D work station を用いて治療前後の腫大部体積の比率を求めた。また、5 名の専門医が腫大の改善度を評価した。膵管像・胆管像については ERCP で評価し、膵腫大と同様、専門医による判定方法を用いた。

【結果】膵腫大は治療早期から縮小を認めたが、評価時期としては 2 週目以降が適切であった。膵管像・胆管像についても、2 週目以降で良好な改善の割合が高かったが、中には改善の乏しい症例も存在した。ADC 値は治療早期の症例も含め、全例で ADC の上昇を認めた。

【結論】膵腫大は治療早期から縮小を認めるが、評価時期は 2 週目以降が望ましい。膵管像・胆管像も 2 週目以降の評価が良いが、改善の乏しい症例も存在する。ADC 値は早期治療効果判定に有用と考えられた。

12. A novel ATM/TP53/p21-mediated checkpoint only activated by chronic γ -irradiation (持続性 γ 線被曝で特異的に活性化される ATM/TP53/P21 を介したチェックポイント機構)

曹 麗麗

創生医科学専攻 (分子発がん制御)

In this study, we show human fibroblasts revealed cell-type-specific sensitivities to chronic, but not acute γ -irradiation and exhibited a reversible G1 cell-cycle arrest or an irreversible senescence-like growth arrest, depending on the irradiation dose rate or the rate of DNA damage. We demonstrate a critical role for the ataxia telangiectasia mutated (ATM) /tumor protein p53 (TP53) /p21 pathway in regulating DNA-damage-associated cell fate.

13. Reorganization of damaged chromatin by the exchange of histone variant H2A.Z-2 (ヒストンバリエント H2A.Z-2 の交換反応による損傷クロマチンの構造変換)

西淵いくの

創生医科学専攻 (細胞修復制御)

【目的】DNA 損傷応答における H2A.Z isoform の関与について検討する。

【材料と方法】ヒト正常線維芽細胞株を用い、UV レーザーマイクロ照射法により、損傷クロマチンにおける H2A.Z isoform の挙動を解析した。ニワトリ B 細胞株 (DT40) を用い、放射線照射後の RAD51 フォーカス形成および生存率を解析した。siRNA 法を用いた H2A.Z isoform 発現抑制下でのヒト骨肉腫由来細胞株 (U2OS) の放射線照射後の生存率を解析した。

【結果】DNA 損傷部位では，H2A.Z-2 の交換反応が認められた。H2A.Z-2 遺伝子破壊 DT40 細胞では，放射線照射による RAD51 フォーカス形成は抑制され，生存率も低下した。また，H2A.Z-2 発現抑制 U2OS 細

胞においても，放射線照射後の生存率低下が認められた。

【結語】DSBs 修復制御に，H2A.Z-2 が関与している可能性が示唆された。